



①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

①⑫ **Offenlegungsschrift**  
①⑩ **DE 100 63 433 A 1**

⑤① Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 K 7/42**  
A 61 K 7/48  
C 12 N 9/00

②① Aktenzeichen: 100 63 433.8  
②② Anmeldetag: 20. 12. 2000  
④③ Offenlegungstag: 27. 6. 2002

DE 100 63 433 A 1

⑦① Anmelder:  
Henkel KGaA, 40589 Düsseldorf, DE

⑦② Erfinder:  
Schlotmann, Kordula, Dr., 40225 Düsseldorf, DE;  
Förster, Thomas, Dr., 40699 Erkrath, DE; Petersohn,  
Dirk, Dr., 50996 Köln, DE; Waldmann-Laue,  
Marianne, Dr., 40789 Monheim, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

⑤④ Verwendung von DNA-Reparatur-Enzymen als MMP-1-Inhibitoren

⑤⑦ Die Erfindung betrifft die Verwendung der Enzyme Photolyase sowie T4 Endonuclease V als MMP-1-inhibierende Substanzen in kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen zur Vorbeugung gegen die lichtinduzierte Alterung der menschlichen Haut.

DE 100 63 433 A 1

## Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter DNA-Reparatur Enzyme als Inhibitoren der Collagen abbauenden Matrix-Metall-Proteinase 1 (MMP-1) in kosmetischen oder pharmazeutischen Zusammensetzungen, um der Alterung, insbesondere der lichtinduzierten Alterung, der menschlichen Haut vorzubeugen.

[0002] Die Bestrahlung mit Sonnenlicht führt zu Veränderungen des biochemischen Gleichgewichts der Haut.

[0003] Der UV-Anteil ebenso wie die Infrarot-Strahlung (Wärme) führen in der Dermis, insbesondere in den dermalen Fibroblasten, über unterschiedliche Mechanismen zur Induktion der interstitiellen Collagenase MMP-1, einem Enzym, das die Collagen-Anteile des Bindegewebes abbaut. Im Sinne der vorliegenden Erfindung kann unter der Induktion der Collagenase MMP-1 sowohl eine Erhöhung der Menge dieses Enzyms als auch eine Steigerung seiner Aktivität sowie beides hiervon verstanden werden. MMP-1 trennt das fibrilläre, tripelhelicale Collagen an einer definierten Stelle des Moleküls. Die in zwei Teile gesplattene Tripelhelix löst sich auf und wird dem Abbau durch weitere Collagenasen zugänglich. Makroskopisch macht sich die Reduktion der Collagenmenge in einer Verminderung der Elastizität der Haut und in der Ausbildung von Falten bemerkbar. Die Induktion der Collagenase MMP-1 durch UV-Strahlung wird als Hauptgrund für die makroskopischen Effekte der Hautalterung angesehen.

[0004] Unter einem MMP-1-Inhibitor ist erfindungsgemäß ein Stoff zu verstehen, der

- (a) die Produktion der mRNA hemmt, die das Enzym MMP-1 codiert, und somit die Expression des Enzyms reduziert oder verhindert, und/oder der
- (b) die Aktivierung des Enzyms MMP-1 vermindert, und/oder der
- (c) die Aktivität des Enzyms MMP-1 vermindert.

[0005] Die Reduktion der MMP-1-Synthese und/oder der MMP-1 Aktivität ist somit ein wichtiges Ziel bei der Entwicklung von "Anti-age"-Hautkosmetika, also kosmetischen Produkten, die der Hautalterung entgegenwirken. Ein idealer "Anti-age"-Wirkstoff inhibiert bereits in geringer Konzentration die Expression von MMP-1. Weiterhin darf die Substanz nicht zelltoxisch sein und muß in kosmetischen und pharmazeutischen Formulierungen stabil sein.

[0006] Neben der MMP-1 befinden sich in der Haut weitere Matrix-Metall-Proteinasen. Die Reduktion der Synthese oder der Aktivität der übrigen MMP wird als nicht vorteilhaft angesehen, da sie physiologisch bedeutsame Funktionen erfüllen.

[0007] Die aus dem Stand der Technik bekannten Anti-age-Wirkstoffe erfüllen diese Bedingungen nicht oder nur in unzureichendem Ausmaß. In der Anmeldung WO 98/55075 werden Dreifachkombinationen aus einem UV-A-Blocker, einem UV-B-Blocker sowie einem MMP-Inhibitor beansprucht, die der Lichtalterung der Haut entgegenwirken. Um wirksam zu sein, müssen die Zusammensetzungen 7 bis 48 Stunden vor der UV-Exposition auf die Haut aufgetragen werden. Als MMP-Inhibitor bevorzugt sind Retinoinsäure (Tretinoin) und Retinol. Retinoide greifen in den Metabolismus der Hautzellen ein und bewirken neben der Anregung der Proliferation und Differenzierung der epidermalen Keratinozyten, die Steigerung der Collagenproduktion durch Fibroblasten. Darüber hinaus soll Retinol die Bildung von Collagen verdauenden Enzymen reduzieren (New Scientist 2031, 42-46, 1996). Retinoinsäure besitzt jedoch teratogene Eigenschaften und darf nur in verschreibungspflichtigen Pharmaka eingesetzt werden. Der Einsatz von Retinol in kosmetischen und pharmazeutischen topischen Präparaten ist aus mehreren Gründen als problematisch zu betrachten. So weist Retinol eine relative hohe Zelltoxizität und insbesondere Phototoxizität auf und kann deshalb nur in geringen Konzentrationen in Zusammensetzungen zur Anwendung am Menschen eingesetzt werden. Darüber hinaus wird Retinol unter Einwirkung von Wärme und/oder Licht leicht oxidativ abgebaut und ist in kosmetischen und pharmazeutischen Formulierungen schwierig zu stabilisieren.

[0008] Aufgabe der Erfindung war es, den Mängeln des Stands der Technik abzuweichen und für die kosmetische Behandlung der sonnenlichtinduzierten Hautalterung besser geeignete Mittel bereitzustellen. Eine weitere Aufgabe der Erfindung war es, für die pharmazeutische Behandlung der sonnenlichtinduzierten Hautalterung geeignete Mittel bereitzustellen.

[0009] Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die Enzyme Photolyase und T4 Endonuclease V die UV-induzierte Expression von MMP-1 in der Haut hemmen.

[0010] Photolyase und T4 Endonuclease V, letztere im weiteren mit "T4N5" abgekürzt, sind im Stand der Technik bereits als sogenannte DNA-Reparatur-Enzyme bekannt. Unter DNA-Reparatur ist erfindungsgemäß die Spaltung bzw. Entfernung von UV-induzierten Pyrimidindimeren aus der DNA zu verstehen.

[0011] "Pyrimidindimer" ist die im Stand der Technik gebräuchliche Bezeichnung für Dimere, die photochemisch, z. B. durch UV B-Strahlen, aus bestimmten Pyrimidinbasen der DNA gebildet werden. Pyrimidin selbst ist keine DNA-Base, dennoch wird im folgenden der Begriff "Pyrimidindimer" anstatt des korrekten Terminus "Pyrimidinbasen-Dimer" verwendet. Die Dimerisierung an der Pyrimidinbase Thymin erfolgt, indem benachbarte Thymin-Einheiten eines DNA-Stranges zu einer tricyclischen Verbindung dimerisieren. Das Dimerisierungsprodukt, eine cis-syn-Cyclobutandipyrimidin-Einheit, kann Fehler bei der Übertragung des genetischen Codes auslösen. Von der Bildung der Pyrimidindimeren sind vor allem die epidermalen Keratinozyten betroffen.

[0012] Photolyase ist die Kurzbezeichnung für Desoxyribodipyrimidin-Photolyase bzw. DNA-Photolyase, ein Enzym mit der Klassifizierungsnummer EC 4.1.99.3. Photolyase wurde in niedrigen Eukaryonten, z. B. Hefen, nachgewiesen. Es benötigt Licht im Wellenlängenbereich von 350 bis 500 nm, um aktiviert zu werden. Dieses Licht wird von einer im Photolyase-Molekül enthaltenen Chromophoren-Gruppe absorbiert, das anschließend Elektronen auf ein zweites Chromophor überträgt. Durch weiteren Elektronentransfer auf die Cyclobutandipyrimidin-Einheit wird diese gespalten, und die beiden ursprünglichen Thymin-Basen werden wieder hergestellt. Eine besonders effiziente Photolyase stammt aus *Anacystis nidulans*, einem phototrophen marinen Mikroorganismus. Die Photolyase aus *A. nidulans* wird in technisch relevanten Mengen mittlerweile aus *E. coli* gewonnen.

[0013] Das Enzym T4 Endonuclease V wird vom den V-Gen der Bakteriophage T4 produziert und gehört zu den Phos-

phodiesterasen, die die Nucleinsäuren an der (5'-3')-Bindung hydrolytisch spalten. Als Endonuclease greift T4N5 innerhalb des Nucleinsäure-Stranges an. Hierbei erkennt es selektiv die DNA-Bereiche, die mit UV-induzierten Pyrimidindimeren geschädigt sind und schneidet sie heraus. Neue, korrekte Basen werden durch Polymerasen mit Hilfe des Komplementärstrangs als Matrize eingebaut und von Ligasen mit dem ursprünglichen DNA-Strang verknüpft. Bei diesem Exzisions-Reparatur-Mechanismus handelt es sich um eine Dunkelreaktion, die keine Lichtaktivierung benötigt. T4N5 ist zwar ein Prokaryonten-Enzym, wirkt aber auch an menschlichen Zellen. Es kann aus *E. coli*-Stämmen, die das denV-Gen enthalten, großtechnisch hergestellt werden.

[0014] Eine Übersicht über wichtige Forschungsergebnisse zur DNA-Reparatur durch Photolyase und T4N5 geben D. Yarosh und E. Klein, Trends in Photochemistry & Photobiology 3, 175-181, 1994.

[0015] DNA-Reparatur-Enzyme stellen einen interessanten Wirkstoff für kosmetische Zusammensetzungen dar. Bei den im Stand der Technik bevorzugten kosmetischen Zusammensetzungen handelt es sich um Sonnenschutzmittel und After-Sun-Produkte. Die Liposomenverkapselung von T4N5 wird von Ceccoli et al., J. Invest. Dermatol. 93, 190-194, 1989, beschrieben. Den Einsatz von liposomenverkapselter T4N5 bzw. Photolyase in kosmetischen Mitteln beschreiben Yarosh (US 5,190,762; WO 94/14419 A1) und Gilchrest et al. (WO 94/17781 A1). Burmeister et al. (EP 0 707 844 A2) offenbaren Zusammensetzungen, die liposomenverkapselte Kombinationen von DNA-Reparatur-Enzymen mit Tyrosin, Tyrosinderivaten, Vitaminen oder Provitaminen der Vitamin-Gruppen A, C und E, Glycoprotein-Komplexen von Kupfer, Zink oder Magnesium, Forskolin, cyclischem Adenosinmonophosphat (c-AMP), Bioflavonoiden oder Emulgatoren mit einem HLB-Wert von 10-14 enthalten, sowie Verfahren zur Herstellung von kosmetischen Bräunungsmitteln und Haarpflegeprodukten.

[0016] Dass T4N5 eine erhöhte Melanogenese bewirkt und daher in Bräunungsmitteln eingesetzt werden kann, ist in den Offenlegungsschriften EP 0 707 844 A2, WO 94/14419 A1 und WO 94/17781 A1 beschrieben. Photolyase zeigt keinen Einfluß auf die Melanogenese und kann daher in Hautaufhellungsmitteln eingesetzt werden (S. H. Lee, KR 97032828 A). Liposomenverkapselte Photolyase ist im Handel z. B. unter der Produktbezeichnung Photosome™, liposomenverkapselte T4N5 z. B. unter der Bezeichnung Ultrasome™ von der Firma Applied Genetics, Freeport, USA, erhältlich.

[0017] Im Stand der Technik sind Photolyase oder T4N5 nur im Zusammenhang mit der Reparatur Pyrimidindimer-geschädigter DNA offenbart. Für T4N5 findet sich darüber hinaus der Hinweis auf eine Verstärkung der Melanogenese. Die bekannten Effekte betreffen vor allem die Epidermis. Die MMP-1-inhibierende Wirkung, die sich vor allem auf die Dermis bezieht, ist im Stand der Technik nicht bekannt. Eine Hypothese für die MMP-1-inhibierende Wirkung der Photolyase oder der T4N5 wird im folgenden dargelegt. Im Falle einer UV-Schädigung der DNA setzt üblicherweise ein zelleigener Reparaturmechanismus ein, die "transkriptionsgekoppelte Reparatur". Dieser Mechanismus führt in der Epidermis zu einer vermehrten Synthese der Interleukine IL-1 und IL-6. Die Interleukine translozieren in die Dermis und binden an Rezeptoren auf den Fibroblasten. Als Antwort hierauf wird von den Fibroblasten Collagen abbauendes MMP-1 synthetisiert. Überraschenderweise und für den Fachmann nicht vorhersehbar sind die DNA-Reparaturenzyme Photolyase und T4N5 offenbar in der Lage, UV-induzierte DNA-Schäden zu heilen, noch bevor der zelleigene transkriptionsgekoppelte Reparaturmechanismus aktiviert und die Kausalkette für die UV-induzierte MMP-1-Synthese in Gang gesetzt wird.

[0018] Die erfindungsgemäße Verwendung von Photolyase oder T4N5 zur Inhibierung der MMP-1-Expression und zur Verzögerung des Collagenabbaus ist neu. Sie eröffnet neue Einsatzgebiete in der kosmetischen Behandlung der Hautalterung, die über die bekannten Anwendungsmöglichkeiten hinausgehen. MMP-1-Inhibitoren lassen sich in der Kosmetik vorteilhaft überall dort einsetzen, wo mit einer MMP-1-Inhibition kosmetisch erwünschte Effekte verbunden sind. Demnach empfiehlt sich beispielsweise die Verwendung von Photolyase oder T4N5 in Anti-Falten-Cremes, besonders für die ständig lichtexponierten Hautbereiche im Gesicht, am Hals oder an den Händen. Für die lokale Faltenbehandlung können konzentrierte Cremes, Lotionen, Pflaster und Patches mit Photolyase oder T4N5 als MMP-1-Inhibitoren hergestellt werden. T4N5 kann sogar zur Faltenbehandlung nach UV-Einwirkung auf normalerweise weniger lichtexponierte Körperstellen eingesetzt werden, z. B. in Cremes und Lotionen für den ganzen Körper, da dieses Enzym keine Lichtexposition der behandelten Regionen benötigt, um aktiviert zu werden. Die erfindungsgemäße Verwendung der DNA-Reparaturenzyme kann sowohl zur präventiven kosmetischen Behandlung als auch zur Verzögerung der makroskopischen Effekte der Hautalterung, besonders der sonnenlichtinduzierten Alterung der menschlichen Haut, erfolgen.

[0019] Die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel eignen sich zur Vorbeugung gegen die sonnenlichtinduzierte Hautalterung sowohl für den Fall einer Sonnenexposition unterhalb der minimalen erythemalen Dosis (MED) als auch für eine Exposition oberhalb der MED. Sie sind somit sowohl zur vorbeugenden Langzeitbehandlung geeignet, wobei ihre tägliche Anwendung die Haut langfristig auch bei geringer Sonnenexposition schützt, als auch zur Vorbeugung gegen eine hohe Sonnenlichtexposition. Insbesondere für den letzteren Fall kann die Anwendung der MMP-1-inhibierenden Mittel sowohl vor als auch nach der Sonnenlichtexposition erfolgen, d. h. in beiden Fällen wird der erfindungsgemäß gewünschte Effekt auf die Haut erreicht. Besonders vorteilhaft ist es, dass die erfindungsgemäßen MMP-1-inhibierenden Mittel einer sonnenlichtinduzierten Hautalterung bereits dann vorbeugen, wenn ihre Anwendung bei topischer Applikation auf die Haut erst relativ kurze Zeit vor einer Sonnenlichtexposition erfolgt. Unter einem relativ kurzen Zeitraum ist dabei insbesondere ein Zeitraum zwischen ein und fünf Stunden zu verstehen.

[0020] Ein erster Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von DNA-Reparatur-Enzymen in kosmetischen topischen Hautbehandlungsmitteln zur Inhibierung des lichtinduzierten Collagenabbaus.

[0021] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von DNA-Reparatur-Enzymen in kosmetischen topischen Hautbehandlungsmitteln zur Inhibierung der Expression oder der Aktivität der Matrix-Metall-Proteinase MMP-1. Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung von DNA-Reparatur-Enzymen zur Herstellung pharmazeutischer topischer Hautbehandlungsmittel, die den lichtinduzierten Collagenabbau inhibieren. Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung von DNA-Reparatur-Enzymen zur Herstellung pharmazeutischer topischer Hautbehandlungsmittel, die die Expression oder die Aktivität der Matrix-Metall-Proteinase MMP-1 inhibieren.

[0022] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von DNA-Reparatur-Enzymen in topischen Haut-

behandlungsmitteln oder Anti-age-Mitteln zur Verminderung des Elastizitätsverlustes und der Faltenbildung der alternen Haut. In einer bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei dem erfindungsgemäß verwendeten DNA-Reparatur-Enzym um Photolyase. Besonders bevorzugt ist liposomenverkapselte Photolyase.

[0023] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei dem erfindungsgemäß verwendeten DNA-Reparatur-Enzym um T4 Endonuclease V. Besonders bevorzugt ist liposomenverkapselte T4 Endonuclease V. Ebenfalls bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung einer Mischung aus Photolyase und T4 Endonuclease V, besonders bevorzugt in liposomenverkapselter Form. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform erfolgt die erfindungsgemäße Verwendung präventiv. In einer bevorzugten Ausführungsform beträgt die erfindungsgemäß verwendete Menge des DNA-Reparatur-Enzyms oder der DNA-Reparatur-Enzyme  $1 \cdot 10^{-6}$  bis  $5 \cdot 10^{-2}$  Gewichts-%, besonders bevorzugt  $1 \cdot 10^{-5}$  bis  $1 \cdot 10^{-2}$  Gewichts-%, jeweils bezogen auf das gesamte Hautbehandlungsmittel.

[0024] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein kosmetisches oder pharmazeutisches Hautbehandlungsmittel, enthaltend Photolyase und/oder T4 Endonuclease V und weiterhin mindestens eine Substanz, ausgewählt aus den Vitaminen, Provitaminen oder Vitaminvorstufen der Vitamin B-Gruppe oder deren Derivaten sowie den Derivaten von 2-Furanon.

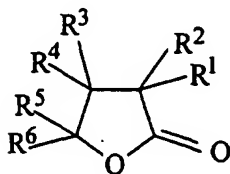
[0025] Zur Vitamin B-Gruppe oder zu dem Vitamin B-Komplex gehören unter anderem

- Vitamin B<sub>1</sub>, Trivialname Thiamin, chemische Bezeichnung 3-[(4'-Amino-2'-methyl-5'-pyrimidinyl)-methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazoliumchlorid. Bevorzugt wird Thiaminhydrochlorid in Mengen von 0,05 bis 1 Gew.-%, bezogen auf das gesamte Mittel, eingesetzt.

- Vitamin B<sub>2</sub>, Trivialname Riboflavin, chemische Bezeichnung 7,8-Dimethyl-10-(1-D-ribityl)-benzo[g]pteridin-2,4(3H,10H)-dion. In freier Form kommt Riboflavin z. B. in Molke vor, andere Riboflavin-Derivate lassen sich aus Bakterien und Hefen isolieren. Ein erfindungsgemäß ebenfalls geeignetes Stereoisomeres des Riboflavin ist das aus Fischmehl oder Leber isolierbare Lyxoflavin, das statt des D-Ribityl einen D-Arabitlyl-Rest trägt. Bevorzugt werden Riboflavin oder seine Derivate in Mengen von 0,05 bis 1 Gew.-%, bezogen auf das gesamte Mittel, eingesetzt.

- Vitamin B<sub>3</sub>. Unter dieser Bezeichnung werden häufig die Verbindungen Nicotinsäure und Nicotinsäureamid (Niacinamid) geführt. Erfindungsgemäß bevorzugt ist das Nicotinsäureamid, das in den erfindungsgemäßen Mitteln bevorzugt in Mengen von 0,05 bis 1 Gew.-%, bezogen auf das gesamte Mittel, enthalten ist.

- Vitamin B<sub>5</sub> (Pantothensäure und Panthenol). Bevorzugt wird Panthenol eingesetzt. Erfindungsgemäß einsetzbare Derivate des Panthenols sind insbesondere die Ester und Ether des Panthenols sowie kationisch derivatisierte Panthenole. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung können an Stelle von sowie zusätzlich zu Pantothensäure oder Panthenol auch Derivate des 2-Furanon mit der allgemeinen Strukturformel (I) eingesetzt werden.



(I)

[0026] Bevorzugt sind die 2-Furanon-Derivate, in denen die Substituenten R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen Hydroxylrest, einen Methyl-, Methoxy-, Aminomethyl- oder Hydroxymethylrest, einen gesättigten oder ein- oder zweifach ungesättigten, linearen oder verzweigten C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Kohlenwasserstoffrest, einen gesättigten oder ein- oder zweifach ungesättigten, verzweigten oder linearen Mono-, Di- oder Trihydroxy-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Kohlenwasserstoffrest oder einen gesättigten oder ein- oder zweifach ungesättigten, verzweigten oder linearen Mono-, Di- oder Triamino-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Kohlenwasserstoffrest darstellen. Besonders bevorzugte Derivate sind die auch im Handel erhältlichen Substanzen Dihydro-3-hydroxy-4,4-dimethyl-2(3H)-furanon mit dem Trivialnamen Pantolacton (Merck), 4-Hydroxymethyl-γ-butyrolacton (Merck), 3,3-Dimethyl-2-hydroxy-γ-butyrolacton (Aldrich) und 2,5-Dihydro-5-methoxy-2-furanon (Merck), wobei ausdrücklich alle Stereoisomeren eingeschlossen sind. Das erfindungsgemäß außerordentlich bevorzugte 2-Furanon-Derivat ist Pantolacton (Dihydro-3-hydroxy-4,4-dimethyl-2(3H)-furanon), wobei in Formel (I) R<sup>1</sup> für eine Hydroxylgruppe, R<sup>2</sup> für ein Wasserstoffatom, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> für eine Methylgruppe und R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für ein Wasserstoffatom stehen. Das Stereoisomer (R)-Pantolacton entsteht beim Abbau von Pantothensäure.

[0027] Die genannten Verbindungen des Vitamin B<sub>5</sub>-Typs sowie die 2-Furanonderivate sind in den erfindungsgemäßen Mitteln bevorzugt in einer Gesamtmenge von 0,05 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das gesamte Mittel, enthalten. Gesamtmenngen von 0,1 bis 5 Gew.-% sind besonders bevorzugt.

- Vitamin B<sub>6</sub>, wobei man hierunter keine einheitliche Substanz, sondern die unter den Trivialnamen Pyridoxin, Pyridoxamin und Pyridoxal bekannten Derivate des 5-Hydroxymethyl-2-methylpyridin-3-ols versteht. Vitamin B<sub>6</sub> ist in den erfindungsgemäßen Mitteln bevorzugt in Mengen von 0,0001 bis 1,0 Gew.-%, insbesondere in Mengen von 0,001 bis 0,01 Gew.-%, enthalten.

- Vitamin B<sub>7</sub> (Biotin), auch als Vitamin H oder "Hautvitamin" bezeichnet. Bei Biotin handelt es sich um (3aS,4S,6aR)-2-Oxohexahydrothienol[3,4-d]imidazol-4-valeriansäure. Biotin ist in den erfindungsgemäßen Mitteln bevorzugt in Mengen von 0,0001 bis 1,0 Gew.-%, insbesondere in Mengen von 0,001 bis 0,01 Gew.-% enthalten.

[0028] Panthenol, Pantolacton, Nicotinsäureamid sowie Biotin sind erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt.

[0029] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein kosmetisches oder pharmazeutisches Hautbehandlungsmittel, enthaltend Photolyase und/oder T4 Endonuclease V und weiterhin mindestens einen Pflanzenextrakt. Pflanzenextrakte werden üblicherweise durch Extraktion der gesamten Pflanze, in einzelnen Fällen aber auch ausschließlich aus Blüten und/oder Blättern und/oder Samen und/oder anderen Pflanzenteilen, hergestellt. Erfindungsgemäß sind vor allem die Extrakte aus dem Meristem, also dem teilungsfähigen Bildungsgewebe der Pflanzen, und speziellen Pflanzen wie Grünem Tee, Hamamelis, Kamille, Ringelblume, Stiefmütterchen, Paeonie, Aloe Vera, Rosskastanie, Salbei, Weidenrinde, Zimtbaum (cinnamon tree), Chrysanthemen, Eichenrinde, Brennessel, Hopfen, Klettenwurzel, Schachtelhalm, Weißdorn, Lindenblüten, Mandeln, Fichtennadeln, Sandelholz, Wacholder, Kokosnuß, Kiwi, Guave, Limette, Mango, Aprikose, Weizen, Melone, Orange, Grapefruit, Avocado, Rosmarin, Birke, Buchensprossen, Malve, Wiesenschaukraut, Schafgarbe, Quendel, Thymian, Melisse, Hauhechel, Eibisch (Althaea), Malve (Malva sylvestris), Veilchen, Blättern der Schwarzen Johannisbeere, Huflattich, Fünffingerkraut, Ginseng, Ingwerwurzel und Süßkartoffel bevorzugt. Vorteilhaft eingesetzt werden können auch Algenextrakte. Die erfindungsgemäß verwendeten Algenextrakte stammen aus Grünalgen, Braunalgen, Rotalgen oder Blaualgen (Cyanobakterien). Die zur Extraktion eingesetzten Algen können sowohl natürlichen Ursprungs als auch durch biotechnologische Prozesse gewonnen und gewünschtenfalls gegenüber der natürlichen Form verändert sein. Die Veränderung der Organismen kann gentechnisch, durch Züchtung oder durch die Kultivierung in mit ausgewählten Nährstoffen angereicherten Medien erfolgen. Bevorzugte Algenextrakte stammen aus Seetang, Blaualgen, aus der Grünalge *Codium tomentosum* sowie aus der Braunalge *Fucus vesiculosus*. Ein besonders bevorzugter Algenextrakt stammt aus Blaualgen der Species *Spirulina*, die in einem Magnesium-angereicherten Medium kultiviert wurden.

[0030] Besonders bevorzugt sind die Extrakte aus *Spirulina*, Grünem Tee, Aloe Vera, Meristem, Hamamelis, Aprikose, Ringelblume, Guave, Süßkartoffel, Limette, Mango, Kiwi, Gurke, Malve, Eibisch und Veilchen. Die erfindungsgemäßen Mittel können auch Mischungen aus mehreren, insbesondere aus zwei, verschiedenen Pflanzenextrakten enthalten.

[0031] Als Extraktionsmittel zur Herstellung der genannten Pflanzenextrakte können u. a. Wasser, Alkohole sowie deren Mischungen verwendet werden. Unter den Alkoholen sind dabei niedrigere Alkohole wie Ethanol und Isopropanol, insbesondere aber mehrwertige Alkohole wie Ethylenglykol, Propylenglykol und Butylenglykol und zwar sowohl als alleiniges Extraktionsmittel als auch in Mischung mit Wasser, bevorzugt Pflanzenextrakte auf Basis von Wasser/Propylenglykol im Verhältnis 1 : 10 bis 10 : 1 haben sich als besonders geeignet erwiesen. Die Wasserdampfdestillation fällt erfindungsgemäß unter die bevorzugten Extraktionsverfahren.

[0032] Die Pflanzenextrakte können erfindungsgemäß sowohl in reiner als auch in verdünnter Form eingesetzt werden. Sofern sie in verdünnter Form eingesetzt werden, enthalten sie üblicherweise ca. 2–80 Gew.-% Aktivsubstanz und als Lösungsmittel das bei ihrer Gewinnung eingesetzte Extraktionsmittel oder Extraktionsmittelgemisch. Je nach Wahl der Extraktionsmittel kann es bevorzugt sein, den Pflanzenextrakt durch Zugabe eines Lösungsvermittlers zu stabilisieren. Als Lösungsvermittler geeignet sind z. B. Ethoxylierungsprodukte von gegebenenfalls gehärteten pflanzlichen und tierischen Ölen. Bevorzugte Lösungsvermittler sind ethoxylierte Mono-, Di- und Triglyceride von C<sub>8</sub>-22-Fettsäuren mit 4 bis 50 Ethylenoxid-Einheiten, z. B. hydriertes ethoxyliertes Castoröl, Olivenölethoxylat, Mandelölethoxylat, Nerzölethoxylat, Polyoxyethylenglykolcapryl-/caprinsäureglyceride, Polyoxyethylenglycerinmonolaurat und Polyoxyethylenglykolkokosfetsäureglyceride.

[0033] Weiterhin kann es bevorzugt sein, in den erfindungsgemäßen Mitteln Mischungen aus mehreren, insbesondere aus zwei, verschiedenen Pflanzenextrakten einzusetzen.

[0034] Hinsichtlich der erfindungsgemäß verwendbaren Pflanzenextrakte wird insbesondere auf die Extrakte hingewiesen, die in der auf Seite 44 der 3. Auflage des Leitfadens zur Inhaltsstoffdeklaration kosmetischer Mittel, herausgegeben vom Industrieverband Körperpflege- und Waschmittel e. V. (IKW), Frankfurt, beginnenden Tabelle aufgeführt sind.

[0035] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein kosmetisches oder pharmazeutisches Hautbehandlungsmittel, enthaltend Photolyase und/oder T4 Endonuclease V und mindestens eine weitere MMP-1-inhibierende Substanz, ausgewählt aus Propylgallat, Precocenen, 6-Hydroxy-7-methoxy-2,2-dimethyl-1(2H)-benzopyran, 3,4-Dihydro-6-hydroxy-7-methoxy-2,2-dimethyl-1(2H)-benzopyran (als Handelsprodukt Lipochroman 6™ von der Firma Lipotec SA erhältlich) und deren Gemischen, enthalten. Precocene sind in Pflanzen vorkommende Chromen-Derivate, die als Hormone bekannt sind (The Merck Index, 12. Auflage, Merck & Co. 1996). Die MMP-1-inhibierende Wirkung dieser Substanzen ist in der deutschen Offenlegungsschrift DE 100 16 016 A1 beschrieben. Sie werden in Mengen von 0,1 bis 5, vorzugsweise von 0,5 bis 2 Gew.-%, jeweils bezogen auf das gesamte Mittel, eingesetzt.

[0036] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel zusätzlich mindestens einen Ester von Retinol (Vitamin A<sub>1</sub>) mit einer C<sub>2-18</sub>-Carbonsäure. Bevorzugte Retinolester sind Retinylacetat und Retinylpalmitat, besonders bevorzugt ist Retinylpalmitat. Die Retinolester werden in Mengen von 0,1 bis 5, vorzugsweise von 0,5 bis 2 Gew.-%, jeweils bezogen auf das gesamte Mittel, eingesetzt.

[0037] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel mindestens eine oberflächenaktive Substanz als Emulgator oder Dispergiermittel. Emulgatoren bewirken an der Phasengrenzfläche die Ausbildung von wasser- bzw. ölstabilen Adsorptionsschichten, die die dispergierten Tröpfchen gegen Koaleszenz schützen und damit die Emulsion stabilisieren. Emulgatoren sind daher wie Tenside aus einem hydrophoben und einem hydrophilen Molekülteil aufgebaut. Hydrophile Emulgatoren bilden bevorzugt O/W-Emulsionen und hydrophobe Emulgatoren bilden bevorzugt W/O-Emulsionen. W/O-Emulsionen, die ohne hydrophile Emulgatoren stabilisiert sind, sind in den Offenlegungsschriften DE 198 16 665 A1 und DE 198 01 593 A1 offenbart. Unter einer Emulsion ist eine tröpfchenförmige Verteilung (Dispersion) einer Flüssigkeit in einer anderen Flüssigkeit unter Aufwand von Energie zur Schaffung von stabilisierenden Phasengrenzflächen mittels Tensiden zu verstehen. Die Auswahl dieser emulgierenden Tenside oder Emulgatoren richtet sich dabei nach den zu dispergierenden Stoffen und der jeweiligen äußeren Phase sowie der Feinteiligkeit der Emulsion.

[0038] Erfindungsgemäß verwendbare Emulgatoren sind beispielsweise

- Anlagerungsprodukte von 4 bis 30 Mol Ethylenoxid und/oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkohole, an C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren und an C<sub>8</sub>-C<sub>15</sub>-Alkylphenole,
- C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von 1 bis 30 Mol Ethylenoxid an C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Polyole, insbesondere an Glycerin,
- Ethylenoxid- und Polyglycerin-Anlagerungsprodukte an Methylglucosid-Fettsäureester, Fettsäurealkanolamide und Fettsäureglucamide,
- C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>-Alkylmono- und -oligoglycoside und deren ethoxylierte Analoga, wobei Oligomerisierungsgrade von 1, 1 bis 5, insbesondere 1, 2 bis 2, 0, und Glucose als Zuckerkomponente bevorzugt sind,
- Gemische aus Alkyl-(oligo)-glucosiden und Fettalkoholen, z. B. das im Handel erhältliche Produkt Montanov® 68,
- Anlagerungsprodukte von 5 bis 60 Mol Ethylenoxid an Rizinusöl und gehärtetes Rizinusöl,
- Partialester von Polyolen mit 3-6 Kohlenstoffatomen mit gesättigten C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren,
- Sterole (Sterine). Als Sterole wird eine Gruppe von Steroiden verstanden, die am C-Atom 3 des Steroid-Gerüsts eine Hydroxylgruppe tragen und sowohl aus tierischem Gewebe (Zoosterole) wie auch aus pflanzlichen Fetten (Phytosterole) isoliert werden. Beispiele für Zoosterole sind das Cholesterol und das Lanosterol. Beispiele geeigneter Phytosterole sind Beta-Sitosterol, Stigmasterol, Campesterol und Ergosterol. Auch aus Pilzen und Hefen werden Sterole, die sogenannten Mykosterole, isoliert.
- Phospholipide, vor allem die Glucose-Phospholipide, die z. B. als Lecithine bzw. Phosphatidylcholine aus z. B. Eidotter oder Pflanzensamen (z. B. Sojabohnen) gewonnen werden,
- Fettsäureester von Zuckern und Zuckeralkoholen wie Sorbit,
- Polyglycerine und Polyglycinderivate, bevorzugt Polyglyceryl-2-dipolyhydroxystearat (Handelsprodukt Dehymuls® PGPH) und Polyglyceryl-3-diisostearat (Handelsprodukt Lameform® TGI),
- Lineare und verzweigte C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Fettsäuren und deren Na-, K-, Ammonium-, Ca-, Mg- und Zn-Salze.

[0039] Die erfindungsgemäßen Mittel enthalten die Emulgatoren bevorzugt in Mengen von 0,1 bis 25 Gew.-%, insbesondere 0,5-15 Gew.-%, bezogen auf das gesamte Mittel.

[0040] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist mindestens ein nichtionischer Emulgator mit einem HLB-Wert von 8 und darunter, gemäß den im Römp-Lexikon Chemie (Eds.: J. Falbe, M. Regitz), 10. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, (1997), Seite 1764, aufgeführten Definitionen des HLB-Wertes, enthalten. Derart geeignete Emulgatoren sind beispielsweise Verbindungen der allgemeinen Formel R<sup>1</sup>-O-R<sup>2</sup>, in der R<sup>1</sup> eine primäre lineare Alkyl-, Alkenyl- oder Acylgruppe mit 20-30 C-Atomen und R<sup>2</sup> Wasserstoff, eine Gruppe mit der Formel -(C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>O)<sub>x</sub>-H mit x = 1 oder 2 und n = 2 - 4 oder eine Polyhydroxyalkylgruppe mit 4-6 C-Atomen und 2-5 Hydroxylgruppen ist. Als Emulgator der Formel R<sup>1</sup>-O-R<sup>2</sup> besonders bevorzugt ist ein Behen- oder Erucylderivat, in welchem R<sup>1</sup> eine lineare, endständig substituierte Alkyl-, Alkenyl- oder Acylgruppe mit 22 C-Atomen darstellt.

[0041] Weitere bevorzugt geeignete Emulgatoren mit einem HLB-Wert von 8 und darunter sind die Anlagerungsprodukte von 1 oder 2 Mol Ethylenoxid oder Propylenoxid an Behenylalkohol, Erucylalkohol, Arachidylalkohol oder auch an Behensäure oder Erucasäure. Bevorzugt eignen sich auch die Monoester von C<sub>16</sub>-C<sub>30</sub>-Fettsäuren mit Polyolen wie z. B. Pentaerythrit, Trimethylolpropan, Diglycerin, Sorbit, Glucose oder Methylglucose. Beispiele für solche Produkte sind z. B. Sorbitan-monobehenat oder Pentaerythrit-monoeucat.

[0042] In einer anderen, ebenfalls besonders bevorzugten Ausführungsform ist mindestens ein ionischer Emulgator, ausgewählt aus anionischen, zwitterionischen, ampholytischen und kationischen Emulgatoren, enthalten. Bevorzugte anionische Emulgatoren sind Alkylsulfate, Alkylpolyglycoethersulfate und Ethercarbonsäuren mit 10 bis 18 C-Atomen in der Alkylgruppe und bis zu 12 Glycoethergruppen im Molekül, Sulfobornsteinsäuremono- und -dialkylester mit 8 bis 18 C-Atomen in der Alkylgruppe und Sulfobornsteinsäuremono-alkylpolyoxyethylester mit 8 bis 18 C-Atomen in der Alkylgruppe und 1 bis 6 Oxyethylgruppen, Monoglyceridsulfate, Alkyl- und Alkenyletherphosphate sowie Eiweißfett-säurekondensate. Zwitterionische Emulgatoren tragen im Molekül mindestens eine quartäre Ammoniumgruppe und mindestens eine -COO<sup>-</sup>- oder -SO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Gruppe. Besonders geeignete zwitterionische Emulgatoren sind die sogenannten Betaine wie die N-Alkyl-N,N-dimethylammonium-glycinate, N-Acyl-aminopropyl-N,N-dimethylammoniumglycinate und 2-Alkyl-3-carboxymethyl-3-hydroxyethyl-imidazoline mit jeweils 8 bis 18 C-Atomen in der Alkyl- oder Acylgruppe sowie das Kokosacylaminoethylhydroxyl[äthyl]carboxymethylglycinat.

[0043] Ampholytische Emulgatoren enthalten außer einer C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub>-Alkyl- oder -Acylgruppe mindestens eine freie Aminogruppe und mindestens eine -COOH- oder -SO<sub>3</sub>H-Gruppe im Molekül und können innere Salze ausbilden. Beispiele für geeignete ampholytische Emulgatoren sind N-Alkylglycine, N-Alkylaminopropionsäuren, N-Alkylaminobuttersäuren, N-Alkyliminodipropionsäuren, N-Hydroxyethyl-N-alkylamidopropylglycine, N-Alkyltaurine, N-Alkylsarcosine, 2-Alkylaminopropionsäuren und Alkylaminoessigsäuren mit jeweils etwa 8 bis 24 C-Atomen in der Alkylgruppe.

[0044] Die ionischen Emulgatoren sind in einer Menge von 0,01 bis 5 Gew.-%, bevorzugt von 0,05 bis 3 Gew.-% und besonders bevorzugt von 0,1 bis 1 Gew.-%, bezogen auf das gesamte Mittel, enthalten.

[0045] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel mindestens einen organischen oder mineralischen oder modifizierten mineralischen Lichtschutzfilter. Bei den Lichtschutzfiltern handelt es sich um bei Raumtemperatur flüssig oder kristallin vorliegende Substanzen, die in der Lage sind, ultraviolette Strahlen zu absorbieren und die aufgenommene Energie in Form längerwelliger Strahlung, z. B. Wärme wieder abzugeben. Man unterscheidet UVA-Filter und UVB-Filter. Die UVA- und UVB-Filter können sowohl einzeln als auch in Mischungen eingesetzt werden. Der Einsatz von Filter-Mischungen ist erfindungsgemäß bevorzugt.

[0046] Die erfindungsgemäß verwendeten organischen UV-Filter sind ausgewählt aus den Derivaten von Dibenzoylmethan, Zimtsäureestern, Diphenylacrylsäureestern, Benzophenon, Campher, p-Aminobenzoesäureestern, o-Aminobenzoesäureestern, Salicylsäureestern, Benzimidazolen, 1,3,5-Triazin, monomeren und oligomeren 4,4-Diarylbutadien-

carbonsäureestern und -carbonsäureamiden, Ketotricyclo(5.2.1.0)decan, Benzalmalonsäureestern sowie beliebigen Mischungen der genannten Komponenten. Die organischen UV-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Erfindungsgemäß besonders bevorzugte öllösliche UV-Filter sind 1-(4-tert.-Butylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1,3-dion (Parsol® 1789), 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)-propan-1,3-dion, 3-(4'-Methylbenzyliden)-D,L-campher, 4-(Dimethylamino)-benzoesäure-2-ethylhexylester, 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-octylester, 4-(Dimethylamino)-benzoesäureamylester, 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, 4-Methoxyzimtsäurepropylester, 4-Methoxyzimtsäureisopentylester, 2-Cyano-3,3-phenylzimtsäure-2-ethylhexylester (Octocrylene), Salicylsäure-2-ethylhexylester, Salicylsäure-4-isopropylbenzylester, Salicylsäurehomomenthylester (3,3,5-Trimethyl-cyclohexylsalicylat), 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon, 4-Methoxybenzmalonsäuredi-2-ethylhexylester, 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin (Octyl Triazone) und Dioctyl Butamido Triazone (Uvasorb® HEB) sowie beliebige Mischungen der genannten Komponenten.

[0047] Bevorzugte wasserlösliche UV-Filter sind 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und deren Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Alkylammonium-, Alkanolammonium- und Glucammoniumsalze, Sulfonsäurederivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze, Sulfonsäurederivate des 3-Benzylidencamphers, wie z. B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure und 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornyliden)sulfonsäure und deren Salze.

[0048] Bei den erfindungsgemäß bevorzugten anorganischen Lichtschutzpigmenten handelt es sich um feindisperse Metalloxide und Metallsalze, beispielsweise Titandioxid, Zinkoxid, Eisenoxid, Aluminiumoxid, Ceroxid, Zirkoniumoxid, Silicate (Talk), Bariumsulfat und Zinkstearat. Die Partikel sollten dabei einen mittleren Durchmesser von weniger als 100 nm, vorzugsweise zwischen 5 und 50 nm und insbesondere zwischen 15 und 30 nm aufweisen. Sie können eine sphärische Form aufweisen, es können jedoch auch solche Partikel zum Einsatz kommen, die eine ellipsoide oder in sonstiger Weise von der sphärischen Gestalt abweichende Form besitzen. Die Pigmente können auch oberflächenbehandelt, d. h. hydrophilisiert oder hydrophobiert vorliegen. Typische Beispiele sind gecoatete Titandioxide, wie z. B. Titandioxid T 805 (Degussa) oder Eusolex® T2000 (Merck). Als hydrophobe Coatingmittel kommen dabei vor allem Silicone und dabei speziell Trialkoxyoctylsilane oder Simethicone in Frage. In Sonnenschutzmitteln werden bevorzugt sogenannte Mikro- oder Nanopigmente eingesetzt. Vorzugsweise wird mikronisiertes Zinkoxid verwendet.

[0049] Weiterhin hat es sich als besonders vorteilhaft erwiesen, dass die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel mindestens ein Proteinhydrolysat oder dessen Derivat enthalten. Erfindungsgemäß können sowohl pflanzliche als auch tierische Proteinhydrolysate eingesetzt werden. Tierische Proteinhydrolysate sind z. B. Elastin-, Collagen-, Keratin-, Seiden- und Milcheiweiß-Proteinhydrolysate, die auch in Form von Salzen vorliegen können. Erfindungsgemäß bevorzugt sind pflanzliche Proteinhydrolysate, z. B. Soja-, Weizen-, Mandel-, Erbsen-, Kartoffel- und Reisproteinhydrolysate. Entsprechende Handelsprodukte sind z. B. DiaMin® (Diamalt), Gluadin® (Cognis), Lexein® (Inolex) und Crotein® (Croda).

[0050] Wenngleich der Einsatz der zusätzlichen Proteinhydrolysate als solche bevorzugt ist, können an ihrer Stelle gegebenenfalls auch anderweitig erhaltene Aminosäuregemische oder einzelne Aminosäuren wie beispielsweise Arginin, Lysin, Histidin oder Pyrroglutaminsäure eingesetzt werden. Ebenfalls möglich ist der Einsatz von Derivaten der Proteinhydrolysate, z. B. in Form ihrer Fettsäure-Kondensationsprodukte. Entsprechende Handelsprodukte sind z. B. Larnepon® (Cognis), Gluadin® (Cognis), Lexein® (Inolex), Crolastin® oder Crotein® (Croda).

[0051] Erfindungsgemäß einsetzbar sind auch kationisierte Proteinhydrolysate, wobei das zugrunde liegende Proteinhydrolysat vom Tier, von der Pflanze, von marinen Lebensformen oder von biotechnologisch gewonnenen Proteinhydrolysaten, stammen kann.

[0052] Bevorzugt sind kationische Proteinhydrolysate, deren zugrunde liegender Proteinanteil ein Molekulargewicht von 100 bis zu 25000 Dalton, bevorzugt 250 bis 5000 Dalton aufweist. Weiterhin sind unter kationischen Proteinhydrolysaten quaternierte Aminosäuren und deren Gemische zu verstehen. Weiterhin können die kationischen Proteinhydrolysate auch noch weiter derivatisiert sein. Als typische Beispiele für erfindungsgemäß verwendete kationische Proteinhydrolysate und -derivate seien einige der unter den INCI-Bezeichnungen im "International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook", (seventh edition 1997, The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association 1101 17<sup>th</sup> Street, N. W., Suite 300, Washington, DC 20036-4702) genannten und im Handel erhältlichen Produkte aufgeführt: Cocodimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Collagen, Cocodimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Casein, Steardimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Collagen, Steardimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Hair Keratin, Lauryldimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Keratin, Cocodimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Rice Protein, Cocodimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Silk, Cocodimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Soy Protein, Cocodimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Wheat Protein, Cocodimonium Hydroxypropyl Silk Amino Acids, Hydroxypropyl Arginine Lauryl/Myristyl Ether HCl, Hydroxypropyltrimonium Gelatin. Ganz besonders bevorzugt sind die kationischen Proteinhydrolysate und -derivate auf pflanzlicher Basis.

[0053] In den erfindungsgemäßen Mitteln sind die zusätzlichen Proteinhydrolysate und deren Derivate in Mengen von 0,01–10 Gew.-% bezogen auf das gesamte Mittel enthalten. Mengen von 0,1 bis 5 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 3 Gew.-%, sind besonders bevorzugt.

[0054] Weiterhin hat es sich als vorteilhaft erwiesen, dass die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel mindestens ein Mono-, Oligo- oder Polysaccharid oder deren Derivate enthalten.

[0055] Erfindungsgemäß geeignete Monosaccharide sind z. B. Glucose, Fructose, Galactose, Arabinose, Ribose, Xylose, Lyxose, Allose, Altrose, Mannose, Gulose, Idose und Talose, die Desoxyzucker Fucose und Rhamnose sowie Aminozucker wie z. B. Glucosamin oder Galactosamin. Bevorzugt sind Glucose, Fructose, Galactose, Arabinose und Fucose; Glucose ist besonders bevorzugt.

[0056] Erfindungsgemäß geeignete Oligosaccharide sind aus zwei bis zehn Monosaccharideinheiten zusammengesetzt, z. B. Saccharose, Lactose oder Trehalose. Ein besonders bevorzugtes Oligosaccharid ist Saccharose. Ebenfalls besonders bevorzugt ist die Verwendung von Honig, der überwiegend Glucose und Saccharose enthält.

[0057] Erfindungsgemäß geeignete Polysaccharide sind aus mehr als zehn Monosaccharideinheiten zusammengesetzt.



- Bevorzugte Polysaccharide sind die aus  $\alpha$ -D-Glucose-Einheiten aufgebauten Stärken sowie Stärkeabbauprodukte wie Amylose, Amylopektin und Dextrine. Erfindungsgemäß besonders vorteilhaft sind chemisch und/oder thermisch modifizierte Stärken, z. B. Hydroxypropylstärkephosphat, Dihydroxypropyldistärkephosphat oder die Handelsprodukte Dry Flo®. Weiterhin bevorzugt sind Dextrane sowie ihre Derivate, z. B. Dextransulfat. Ebenfalls bevorzugt sind nichtionische
- 5 Cellulose-Derivate, wie Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Hydroxyethylcellulose, sowie kationische Cellulose-Derivate, z. B. die Handelsprodukte Celquat® und Polymer JR®, und bevorzugt Celquat® H 100, Celquat® L 200 und Polymer JR® 400 (Polyquaternium-10) sowie Polyquaternium-24. Weitere bevorzugte Beispiele sind Polysaccharide aus Fucose-Einheiten, z. B. das Handelsprodukt Fucogel®. Besonders bevorzugt sind die aus Aminosuckereinheiten aufgebauten Polysaccharide, insbesondere Chitine und ihre deacetylierten Derivate, die Chitosane, und Mucopolysaccharide. Zu den erfindungsgemäß bevorzugten Mucopolysacchariden gehören Hyaluronsäure und ihre Derivate, z. B. Natriumhyaluronat oder Dimethylsilanolhyaluronat, sowie Chondroitin und seine Derivate, z. B. Chondroitinsulfat.
- 10 [0058] In einer besonders vorteilhaften Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel mindestens ein filmbildendes, emulsionsstabilisierendes, verdickendes oder adhesives Polymer, ausgewählt aus natürlichen und synthetischen Polymeren, die kationisch, anionisch, amphoter geladen oder nichtionisch sein können.
- 15 [0059] Erfindungsgemäß bevorzugt sind kationische, anionische sowie nichtionische Polymere.
- [0060] Unter den kationischen Polymeren bevorzugt sind Polysiloxane mit quaternären Gruppen, z. B. die Handelsprodukte Q2-7224 (Dow Corning), Dow Corning® 929 Emulsion (mit Amodimethicone), SM-2059 (General Electric), SLM-55067 (Wacker) sowie Abil®-Quat 3270 und 3272 (Th. Goldschmidt).
- 20 [0061] Bevorzugte anionische Polymere, die die Wirkung des erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoffs unterstützen können, enthalten Carboxylat- und/oder Sulfonatgruppen und als Monomere zum Beispiel Acrylsäure, Methacrylsäure, Crotonsäure, Maleinsäureanhydrid und 2-Acrylamido-2-methylpropansulfonsäure. Dabei können die sauren Gruppen ganz oder teilweise als Natrium-, Kalium-, Ammonium-, Mono- oder Triethanolammonium-Salz vorliegen. Bevorzugte Monomere sind 2-Acrylamido-2-methylpropansulfonsäure und Acrylsäure. Ganz besonders bevorzugte anionische Polymere enthalten als alleiniges Monomer oder als Comonomer 2-Acrylamido-2-methylpropansulfonsäure, wobei die Sulfonsäuregruppe ganz oder teilweise in Salzform vorliegen kann. Innerhalb dieser Ausführungsform ist es bevorzugt, Copolymere aus mindestens einem anionischen Monomer und mindestens einem nichtionischen Monomer einzusetzen. Bezüglich der anionischen Monomere wird auf die oben aufgeführten Substanzen verwiesen. Bevorzugte nichtionogene Monomere sind Acrylamid, Methacrylamid, Acrylsäureester, Methacrylsäureester, Vinylpyrrolidon, Vinylether und Vinylderivate. Bevorzugte anionische Copolymere sind Acrylsäure-Acrylamid-Copolymere sowie insbesondere Polyacrylamidcopolymere mit Sulfonsäuregruppenhaltigen Monomeren. Ein besonders bevorzugtes anionisches Copolymer besteht aus 70 bis 55 Mol-% Acrylamid und 30 bis 45 Mol-% 2-Acrylamido-2-methylpropansulfonsäure, wobei die Sulfonsäuregruppen ganz oder teilweise als Natrium-, Kalium-, Ammonium-, Mono- oder Triethanolammonium-Salz vorliegen. Dieses Copolymer kann auch vernetzt vorliegen, wobei als Vernetzungsagentien bevorzugt polyolefinisch ungesättigte Verbindungen wie Tetraallyloxyethan, Allylsucrose, Allylpentaerythrit und Methylen-bisacrylamid zum Einsatz kommen. Ein solches Polymer ist in dem Handelsprodukt Sepigel®305 der Firma SEPPIC enthalten. Die Verwendung dieses Compounds hat sich im Rahmen der erfindungsgemäßen Lehre als besonders vorteilhaft erwiesen. Auch die unter der Bezeichnung Simulgel®600 als Compound mit Isohexadecan und Polysorbat-80 vertriebenen Natriumacryloyldimethyltaurat-Copolymere haben sich als erfindungsgemäß besonders wirksam erwiesen.
- 30 [0062] Weitere besonders bevorzugte anionische Homo- und Copolymere sind unvernetzte und vernetzte Polyacrylsäuren. Dabei können Allylether von Pentaerythrit, von Sucrose und von Propylen bevorzugte Vernetzungsagentien sein. Solche Verbindungen sind zum Beispiel die Handelsprodukte Carbopol®. Ein besonders bevorzugtes anionisches Copolymer enthält als Monomer zu 80–98% eine ungesättigte, gewünschtenfalls substituierte C<sub>3–16</sub>-Carbonsäure oder ihr Anhydrid sowie zu 2–20% gewünschtenfalls substituierte Acrylsäureester von gesättigten C<sub>10–30</sub>-Carbonsäuren, wobei das Copolymer mit den vorgenannten Vernetzungsagentien vernetzt sein kann. Entsprechende Handelsprodukte sind Pemulen® und die Carbopol®-Typen 954, 980, 1342 und ETD 2020 (ex B. F. Goodrich).
- 35 [0063] Geeignete nichtionische Polymere sind beispielsweise Polyvinylalkohole, die teilverseift sein können, z. B. die Handelsprodukte Mowiol® sowie Vinylpyrrolidon/Vinylester-Copolymere und Polyvinylpyrrolidone, die z. B. unter dem Warenzeichen Luviskol® (BASF) vertrieben werden.
- [0064] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung kann die Wirkung der erfindungsgemäßen Mittel durch Fettstoffe weiter optimiert werden. Geeignete Fettstoffe sind zum Beispiel:
- 50

- pflanzliche Öle, wie Sonnenblumenöl, Olivenöl, Sojaöl, Rapsöl, Mandelöl, Jojobaöl, Orangenöl, Weizenkeimöl, Pfirsichkernöl und die flüssigen Anteile des Kokosöls,
  - flüssige Paraffinöle, Isoparaffinöle und synthetische Kohlenwasserstoffe, z. B. 1,3-Di-(2-ethyl-hexyl)-cyclohexan (Cetiol® S) oder Polydecen,
  - Di-n-alkylether mit insgesamt 12 bis 36, insbesondere 12 bis 24 C-Atomen, z. B. Di-n-octylether (Cetiol® OE), Di-n-n-Hexyl-n-octylether und n-Octyl-n-decylether.
  - Fettsäuren, besonders lineare und/oder verzweigte, gesättigte und/oder ungesättigte C<sub>8–30</sub>-Fettsäuren. Bevorzugt sind C<sub>10–22</sub>-Fettsäuren. Beispiele sind die Isostearinsäuren und Isopalmitinsäuren wie die unter der Handelsbezeichnung Edenor® vertriebenen Fettsäuren. Weitere typische Beispiele für solche Fettsäuren sind Capronsäure, Caprylsäure, 2-Ethylhexansäure, Caprinsäure, Laurinsäure, Isotridecansäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Palmitoleinsäure, Stearinsäure, Isostearinsäure, Ölsäure, Elaidinsäure, Petroselininsäure, Linolsäure, Linolensäure, Elaeostearinsäure, Arachidonsäure, Gadoleinsäure, Behensäure und Erucasäure sowie deren technische Mischungen. Besonders bevorzugt sind üblicherweise die Fettsäureschnitte, die aus Cocosöl oder Palmöl erhältlich sind; insbesondere bevorzugt ist der Einsatz von Stearinsäure.
  - Fettalkohole, besonders gesättigte, ein- oder mehrfach ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte Fettalkohole mit 6–30, bevorzugt 10–22 und ganz besonders bevorzugt 12–22 Kohlenstoffatomen. Einsetzbar im Sinne der Erfindung sind z. B. Decanol, Octanol, Octenol, Dodecanol, Decenol, Octadienol, Dodecadienol, Decadienol, Oleyl-
- 65



alkohol, Erucaalkohol, Ricinolalkohol, Stearylalkohol, Isostearylalkohol, Cetylalkohol, Laurylalkohol, Myristylalkohol, Arachidylalkohol, Caprylalkohol, Caprinalalkohol, Linoleylalkohol, Linolenylalkohol und Behenylalkohol, sowie deren Guerbetalkohole, z. B. 2-Ethylhexanol, wobei diese Aufzählung beispielhaften und nicht limitierenden Charakter haben soll.

- Esteröle, das heißt, Ester von C<sub>6-30</sub>-Fettsäuren mit C<sub>2-30</sub>-Fettalkoholen. Bevorzugt sind die Monoester der Fettsäuren mit Alkoholen mit 2 bis 24 C-Atomen. Als Alkohol- und Säurekomponenten der Esteröle können die vorstehend genannten Substanzen verwendet werden. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Isopropylmyristat, Isononansäure-C<sub>16-18</sub>-alkylester, 2-Ethylhexylpalmitat, Stearinsäure-2-ethylhexylester, Cetyloleat, Glycerintricaprylat, Kokosfettalkoholcaprinat/-caprylat, n-Butylstearat, Oleylerucat, Isopropylpalmitat, Oleyloleat, Laurinsäurehexylester, Di-n-butyladipat, Myristylmyristat, Cetearyl Isononanoat und Ölsäuredecylester. 5
- Hydroxycarbonsäurealkylester, wobei die Vollester der Glycolsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Weinsäure oder Citronensäure bevorzugt sind, aber auch Ester der β-Hydroxypropionsäure, der Tartronsäure, der D-Gluconsäure, Zuckersäure, Schleimsäure oder Glucuronsäure geeignet sind und besonders bevorzugt die Ester von C<sub>12</sub>-C<sub>15</sub>-Fettalkoholen, z. B. die Handelsprodukte Cosmacol® der EniChem, Augusta Industriale, sind, 10
- Dicarbonsäureester wie Di-n-butyladipat, Di-(2-ethylhexyl)-adipat, Di-(2-ethylhexyl)-succinat und Di-isotridecylacelaat sowie Diolester wie Ethylenglykoldioleat, Ethylenglykol-di-isotridecanoat, Propylenglykoldi(2-ethylhexanoat), Propylenglykol-di-isostearat, Propylenglykol-di-pelargonat, Butandiol-di-isostearat, Neopentylglykoldicaprylat, 15
- symmetrische, unsymmetrische oder cyclische Ester der Kohlensäure mit Fettalkoholen, z. B. Glycerincarbonat oder Dicaprylylcarbonat (Cetiol® CC), 20
- Mono-, Di- und Trifettsäureester von gesättigten und/oder ungesättigten linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit Glycerin, z. B. Monomuls® 90-O18, Monomuls® 90-L12 oder Cutina® MD, 25
- Wachse, insbesondere Insektenwachs wie Bienenwachs und Hummelwachs, Pflanzenwachs wie Candelillawachs und Carnaubawachs, Fruchtwachs, Ozokerit, Mikrowachs, Ceresin, Paraffin, Triglyceride gesättigter und gegebenenfalls hydroxylierter C<sub>16-30</sub>-Fettsäuren, wie z. B. gehärtete Triglyceridfette (hydriertes Palmöl, hydriertes Kokosöl, hydriertes Rizinusöl), Glyceryltribehenat oder Glyceryltri-12-hydroxystearat, synthetische Vollester aus Fettsäuren und Glykolen (z. B. Syncrowachs®) oder Polyolen mit 2–6 C-Atomen, Ester von gegebenenfalls hydroxylierten C<sub>2-4</sub>-Carbonsäuren mit Lanolinalkoholen und C<sub>12-18</sub>-Fettalkoholen, Cholesterol- oder Lanosterolester von C<sub>10-30</sub>-Fettsäuren, ethoxylierte C<sub>12-20</sub>-Fettsäureglykolester, Fettsäuremonoalkanolamide mit einem C<sub>12-22</sub>-Acyrest und einem C<sub>2-4</sub>-Alkanolrest, synthetische Fettsäure-Fettalkoholestern, z. B. Stearylstearat oder Cetylpalmitat sowie Esterwachs aus natürlichen Fettsäuren und synthetischen C<sub>20-40</sub>-Fettalkoholen (INCI-Bezeichnung C20–40 Alkyl Stearate), 30
- Siliconverbindungen, ausgewählt aus Decamethylcyclopentasiloxan, Dodecamethylcyclohexasiloxan und Siliconpolymeren, die gewünschtenfalls quervernetzt sein können, z. B. Polydialkylsiloxane, Polyalkylarylsiloxane, ethoxylierte Polydialkylsiloxane, bevorzugt die Substanzen mit der INCI-Bezeichnung Dimethicone Copolyol, sowie Polydialkylsiloxane, die Amin- und/oder Hydroxy-Gruppen enthalten. 35

[0065] Die Einsatzmenge der Fettstoffe beträgt 0,1–50 Gew.%, bevorzugt 0,1–20 Gew.% und besonders bevorzugt 0,1–15 Gew.-%, jeweils bezogen auf das gesamte Mittel.

[0066] Die erfindungsgemäßen Mittel können weitere Wirk-, Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten, beispielsweise: 40

- Vitamine, Provitamine und Vitaminvorstufen aus den Gruppen A, C, E und F, insbesondere 3,4-Didehydroretinol (Vitamin A<sub>2</sub>), β-Carotin (Provitamin des Vitamin A<sub>1</sub>), Ascorbinsäure (Vitamin C), sowie die Palmitinsäureester, Glucoside oder Phosphate der Ascorbinsäure, Tocopherole, insbesondere α-Tocopherol sowie seine Ester, z. B. das Acetat, das Nicotinat, das Phosphat und das Succinat; weiterhin Vitamin F, worunter essentielle Fettsäuren, besonders Linolsäure, Linolensäure und Arachidonsäure, verstanden werden; 45
- Allantoin,
- Bisabolol,
- Antioxidantien, zum Beispiel Aminosäuren (z. B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z. B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z. B. Anserin), Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z. B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z. B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ-Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z. B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Butioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z. B. pmol bis μmol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z. B. α-Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z. B. γ-Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, das Koniferylbenzoat des Benzoecharzes, Rutinsäure und deren Derivate, α-Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretinsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Katalase, Superoxid-Dismutase, Zink und dessen Derivate (z. B. ZnO, ZnSO<sub>4</sub>), Selen und dessen Derivate (z. B. Selen-Methionin), Stilbene und deren Derivate (z. B. Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid) und die als Antioxidans geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser Wirkstoffe, 50
- Ceramide und Pseudoceramide,
- Triterpene, insbesondere Triterpensäuren wie Ursolsäure, Rosmarinsäure, Betulinsäure, Boswelliasäure und 65

- Bryonolsäure,  
 – Monomere Catechine, besonders Catechin und Epicatechin, Leukoanthocyanidine, Catechinpolymere (Catechin-Gerbstoffe) sowie Gallotannine,  
 – Verdickungsmittel, z. B. Gelatine, Pflanzengumme wie Agar-Agar, Guar-Gum, Alginate, Xanthan-Gum, Gummi arabicum, Karaya-Gummi oder Johannisbrotkernmehl, natürliche und synthetische Tone und Schichtsilikate, z. B. Bentonit, Hectorit, Montmorillonit oder Laponite®, vollsynthetische Hydrokolloide wie z. B. Polyvinylalkohol, und außerdem Ca-, Mg- oder Zn-Seifen von Fettsäuren,  
 – Pflanzenglycoside,  
 – Strukturanten wie Maleinsäure und Milchsäure,  
 – Dimethylisoborbid,  
 – Alpha-, beta- sowie gamma-Cyclodextrine, insbesondere zur Stabilisierung von Retinol,  
 – Lösungsmittel, Quell- und Penetrationsstoffe wie Ethanol, Isopropanol, Ethylenglykol, Propylenglykol, Propylenglykolmonoethylether, Glycerin und Diethylenglykol, Carbonate, Hydrogencarbonate, Guanidine, Harnstoffe sowie primäre, sekundäre und tertiäre Phosphate  
 – Parfümöle, Pigmente sowie Farbstoffe zum Anfärben des Mittels,  
 – Substanzen zur Einstellung des pH-Wertes, z. B.  $\alpha$ - und  $\beta$ -Hydroxycarbonsäuren,  
 – Komplexbildner wie EDTA, NTA,  $\beta$ -Alanindiessigsäure und Phosphonsäuren,  
 – Trübungsmittel wie Latex, Styrol/PVP- und Styrol/Acrylamid-Copolymere,  
 – Perlglanzmittel wie Ethylenglykolmono- und -distearat sowie PEG-3-distearat,  
 – Treibmittel wie Propan-Butan-Gemische,  $N_2O$ , Dimethylether,  $CO_2$  und Luft.

[0067] Vorteilhafterweise liegen die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel in Form einer flüssigen oder festen Öl-in-Wasser-Emulsion, Wasser-in-Öl-Emulsion, Mehrfach-Emulsion, Mikroemulsion, PIT-Emulsion oder Pickering-Emulsion, eines Hydrogels, eines Lipogels, einer ein- oder mehrphasigen Lösung, eines Schaumes, eines Puders oder einer Mischung mit mindestens einem als medizinischen Klebstoff geeigneten Polymer vor. Die Mittel können auch in wasserfreier Form, wie beispielsweise einem Öl oder einem Balsam, dargereicht werden. Hierbei kann der Träger ein pflanzliches oder tierisches Öl, ein Mineralöl, ein synthetisches Öl oder eine Mischung solcher Öle sein.

[0068] In einer besonderen Ausführungsform der erfindungsgemäßen Mittel liegen die Mittel als Mikroemulsion vor. Unter Mikroemulsionen werden im Rahmen der Erfindung neben den thermodynamisch stabilen Mikroemulsionen auch die sogenannten "PIT"-Emulsionen verstanden. Bei diesen Emulsionen handelt es sich um Systeme mit den 3 Komponenten Wasser, Öl und Emulgator, die bei Raumtemperatur als Öl-in-Wasser-Emulsion vorliegen. Beim Erwärmen dieser Systeme bilden sich in einem bestimmten Temperaturbereich (als Phaseninversiontemperatur oder "Ph" bezeichnet) Mikroemulsionen aus, die sich bei weiterer Erwärmung in Wasser-in-Öl(W/O)-Emulsionen umwandeln. Bei anschließendem Abkühlen werden wieder O/W-Emulsionen gebildet, die aber auch bei Raumtemperatur als Mikroemulsionen oder als sehr feinteilige Emulsionen mit einem mittleren Teilchendurchmesser unter 400 nm und insbesondere von etwa 100–300 nm, vorliegen. Erfindungsgemäß können solche Mikro- oder "PIT"-Emulsionen bevorzugt sein, die einen mittleren Teilchendurchmesser von etwa 200 nm aufweisen. Einzelheiten bezüglich dieser "PIT-Emulsionen" z. B. der Druckschrift Angew. Chem. 97, 655–669 (1985) zu entnehmen.

[0069] Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen, ohne sie hierauf zu beschränken.

#### Beispiele

##### 1. Untersuchungen an Mehrschicht-Hautmodellen

[0070] Die Wirkung liposomenverkapselter DNA-Repair-Enzyme auf die Inhibierung von MMP-1 wurde an einem mehrschichtigen in-vitro-Hautmodell untersucht. Das Hautmodell ist ein humanes Hautäquivalent, das aus einer Dermis mit Fibroblasten und einer Epidermis aus Keratinozyten besteht.

[0071] Diese Mehrschicht-Struktur entsteht in einem speziellen Kultivierungsverfahren. Es wurden zunächst dermale Äquivalente (DE) produziert, indem eine Suspension von  $2 \times 10^5/cm^2$  Fibroblasten aus humaner Vorhaut in einem Kulturmedium auf eine aus Chitosan, Collagen und Glycosaminoglycanen bestehende Matrix aufpipettiert wurde (Matrix beschrieben bei Collombel, C. et al.: Biomaterials with a base of collagen, chitosane and glycosaminoglycans, process for preparing them and their application in human medicine, US Patent 5166187). Das Kulturmedium bestand aus Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM), supplementiert mit 10% fetalem Kälberserum (FCS), 25  $\mu g/ml$  Gentamycin, 100 UI/ml Penicillin, 1  $\mu g/ml$  Amphotericin B, 50  $\mu g/ml$  Natriumascorbat und 4 mM L-Glutamin. Die dermalen Äquivalente wurden 14 Tage in diesem Medium bei 37°C in einer Atmosphäre  $CO_2/Luft$  (5%/95%, v/v) und 90% Luftfeuchtigkeit inkubiert, wobei das Medium jeden Tag erneuert wurde. Für die Hautäquivalente (SE) wurden Keratinozyten aus humaner Vorhaut in einer Dichte von 200.000 Zellen/ $cm^2$  auf die 14 Tage alten DEs ausgesät und unter submersen Bedingungen in einem Medium, bestehend aus 60% DMEM, 30% HAM F12 und 10% FCS, supplementiert mit 25  $\mu g/ml$  Gentamycin, 100 UI/ml Penicillin, 1  $\mu g/ml$  Amphotericin B, 50  $\mu g/ml$  Natriumascorbat, 4 mM L-Glutamin, 10 ng/ml Epidermale Wachstumsfaktor (EGF), 0,4  $\mu g/ml$  Hydrocortison, 0,12 UI/ml Insulin,  $10^{-9}M$  Cholera-toxin, 5 ng/ml Transferrin und 180  $\mu M$  Adenin, für weitere 7 Tage inkubiert. Die Hautäquivalente wurden dann an der Luft-Flüssigkeitsgrenze (Air-Liquid-Interface) für weitere 14 Tage in modifiziertem Keratinozytenmedium (DMEM-HAM F12, supplementiert mit 0,4  $\mu g/ml$  Hydrocortison und 0,12 UI/ml Insulin) kultiviert.

[0072] Im Vergleich zu üblicherweise verwendeten Monolayer-Kulturen entspricht dieses Modell sehr viel besser der in-vivo-Situation, da Keratinozyten und Fibroblasten in engem Kontakt zueinander stehen und, wie in vivo, Signalstoffe austauschen können. Außerdem üben die oberen Hautschichten eine Filterfunktion, z. B. für UVB-Strahlen, aus.

## 2. Nachweis der MMP-1-Inhibierung durch liposomenverkapselte Photolyase

[0073] Für den Nachweis der MMP-1-Inhibierung durch liposomenverkapselte Photolyase wurden die Hautmodelle zunächst mit UVB-Strahlung bestrahlt, um die Pyrimidindimere zu generieren. Anschließend erfolgte eine Bestrahlung mit UVA-Strahlung, um die Photolyase zu aktivieren, damit diese Bestrahlung ihre Wirkung auf die Reparatur der Kera-  
tinozyten-DNA und auf die Inhibierung der MMP-1 in den Fibroblasten entfalten konnte. 5

## 2.1 Festlegung der zur Aktivierung der Photolyase benötigten UVA-Dosis

[0074] Aus der Literatur war bekannt, dass eine Dosis von 9 J UVA/cm<sup>2</sup> zur Aktivierung der Photolyase ausreicht. Die verwendete UVA-Lampe besaß eine Leistung von 1,7 mW/cm<sup>2</sup>, so dass zur Erzielung der Photolyase-Aktivierungsdosis eine Bestrahlungsdauer von 90 Minuten notwendig war. 10

## 2.2 Bestimmung der Zellvitalität nach kombinierter UVB/UVA-Bestrahlung

[0075] In einer weiteren Vorversuchsreihe wurde bestimmt, welche Dosis der energiereichen UVB-Strahlung von den Zellen der Hautäquivalente toleriert wird. Dazu wurden Hautmodelle zuerst mit unterschiedlichen Dosen UVB (variiert von 100 bis 800 mJ/cm<sup>2</sup>; das heißt, bei einer Leistung der verwendeten UVB-Lampe von 1,2 mW/cm<sup>2</sup> wurde die Bestrahlungsdauer von 83 Sekunden bis 11,1 Minuten variiert) und anschließend mit einer Dosis von 9 J UVA/cm<sup>2</sup> bestrahlt. 15

[0076] Nach der Bestrahlung wurden die Hautmodelle für 24 Stunden unter Standardbedingungen (37°C, 5 Vol.-% CO<sub>2</sub> und 90% Luftfeuchtigkeit) im Nährmedium des Air-Liquid-Interphase inkubiert. 20

[0077] Abschließend wurde die Vitalität der Zellen mit Hilfe des MIT-Tests bestimmt (Durchführung unter 2.1.1 erläutert). Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse dieser Vitalitätstests. Die Vitalität der unbehandelten Kontrolle wurde als Referenz (= 100%) verwendet und alle weiteren Meßwerte darauf bezogen. 25

Tabelle 1

Zellvitalität nach kombinierter UVB/UVA-Bestrahlung, gemessen mit dem MTT-Test (n = 2) 30

Eingestrahlte UVB-Dosis [mJ/cm <sup>2</sup> ]	Relative Vitalität, bezogen auf nicht bestrahlte Hautmodelle [%]
0	100
100	78
200	82
800	79

[0078] Die Resultate zeigen, dass nach Bestrahlung mit bis zu 800 mJ/cm<sup>2</sup> UVB noch ca. 80% der Zellen vital sind. Für die UVB-Bestrahlung der Hautmodelle zur Erzeugung von Pyrimidindimeren beziehungsweise zur Aktivierung der MMP-1-Synthese wurde anhand dieser MTT-Testergebnisse, entsprechend dem arithmetischen Mittelwert der getesteten Dosen, eine Dosis von 360 mJ UVB/cm<sup>2</sup> (= 5 Minuten UVB-Bestrahlungsdauer) ausgewählt. 45

## 2.2.1 Durchführung des MTT-Tests zur Vitalitätsbestimmung

[0079] Der MTT-Test liefert Informationen über die Zellproliferation und Zytotoxizität. Im Test wird die metabolische Aktivität lebender Zellen bestimmt. Das Tetrazoliumsalz 3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT) wird in lebenden Zellen reduziert und in ein wasserunlösliches Formazansalz umgewandelt. Das Formazansalz wird extrahiert und photometrisch quantifiziert. Die Menge an gebildetem Formazansalz ist ein Maß für die Anzahl lebender Zellen in der untersuchten Probe. Die exakte Durchführung des Tests ist in J. Immunol. Methods 65, 55, 1983 (T. Mosmann) offenbart, worauf hier explizit Bezug genommen wird. 50

[0080] Zur Herstellung der MTT-Lösung wurden 2 ml einer MTT-Lösung (Konz. 1 mg MTT/ml in phosphate buffered sahne = PBS) in jedes Well einer 24-Well-Schale pipettiert. Die Hautmodelle wurden in die Schale überführt und 3 Stunden lang bei 37°C in einer Atmosphäre CO<sub>2</sub>/Luft (5%/95%, v/v) und 90% Luftfeuchtigkeit inkubiert. Nach beendeter Inkubation wurden die Hautmodelle in Zentrifugenröhrchen überführt und das gebildete Formazansalz mit je 4 ml Extraktionsmittel (292 ml Isopropanol + 8 ml 1M HCl) 1,5 Stunden auf dem Schüttler extrahiert. Die optische Dichte eines Aliquots von 200 µl wurde in einer 96-Well-Platte bei einer Wellenlänge von 540 nm gemessen (Titertek Multiscan MCC 340, Fa. Flow Laboratories). 55 60

## 2.3 Analyse der MMP-1-Inhibierung

[0081] Es wurde geprüft, inwieweit die Behandlung bestrahlter humaner Hautäquivalente mit einer Cremeformulierung, die Photolyase enthält, die durch UVB-Strahlung induzierte Synthese von MMP-1 reduzieren kann. Dazu wurden humane Mehrschicht-Hautmodelle mit einer UVB-Dosis von 360 mJ/cm<sup>2</sup> bestrahlt und anschließend mit einer 0,1 Gew.-% Photosome<sup>TM</sup> enthaltenden Creme behandelt. Als Kontrolle wurden parallel UVB-bestrahlte Hautmodelle (b) mit ei- 65

ner Placebo-Creme ohne Photosome™ behandelt, oder (c) verblieben unbehandelt. Dazu wurden jeweils 5 µl erfindungsgemäße Creme bzw. Placebo-Creme (entsprechend ca. 3,8 mg/cm<sup>2</sup>) appliziert und mit einem weichen Pinsel vorsichtig verteilt.

[0082] In einem weiteren Kontrollexperiment verblieben die Hautmodelle unbestrahlt und unbehandelt. Danach wurden alle Hautäquivalente 3 Stunden lang bei 37°C in einer Atmosphäre CO<sub>2</sub>/Luft (5%/95%, v/v) und 90% Luftfeuchtigkeit (Standardbedingungen) inkubiert, um gegebenenfalls eine Permeation des Wirkstoffs zu gewährleisten und dann mit einer UVA-Dosis von 9 J/cm<sup>2</sup> bestrahlt, um die Photolyase zu aktivieren.

[0083] Die Hautmodelle wurden für weitere 48 Stunden unter Standardbedingungen inkubiert. Dann wurde die RNA der Zellen gemäß dem Verfahren nach R. E. Kingston et al. (1997), Preparation and Analysis of RNA in "Current Protocols in Molecular Biology", eds. F. M. Ausubel et al., John Wiley and Sons Inc., Chapter 4, präpariert.

[0084] Die Expression des MMP-1-Gens wurde in einem Northern-Blot-Experiment analysiert. Dazu wurde eine radioaktive, für die mRNA der MMP-1 spezifische Gensonde verwendet. Die Produktion der mRNA ist der erste und damit wichtigste Schritt der MMP-1 Synthese. Substanzen, die einen Effekt auf die mRNA-Produktion zeigen, haben somit automatisch auch einen Effekt auf die Proteinmenge und die Enzymaktivität der MMP-1.

[0085] Kontrollexperimente mit einer Sonde für die 18S-RNA zeigten, dass vergleichbare Mengen RNA untersucht wurden. Zur Quantifizierung der Northern-Blot-Signalintensitäten wurden die Autoradiogramme densitometrisch vermessen. Die Signale für MMP-1 wurden auf die dazugehörigen Werte der Signale der 18S-RNA normalisiert.

[0086] Diese Analysenverfahren gehören zum gängigen Fachwissen und sind insbesondere dokumentiert bei Brenneisen, P. et al. (1996), Photochem. Photobiol. 64, 877-885 und bei Poswig A. et al. (1999), J. Invest. Dermatol. 112, 13-18, worauf hier explizit Bezug genommen wird.

[0087] Die normalisierten MMP-1-Signalwerte für die bestrahlten, nicht mit Creme behandelten Hautmodelle wurden als Referenz (= 100%) gesetzt und die Werte der übrigen Hautmodelle darauf bezogen (Tabelle 3).

[0088] In folgenden Hautmodell-Proben wurden MMP-1 bestimmt:

Probe Nr. 1: UVB-Bestrahlung, keine Cremebehandlung

Probe Nr. 2: UVB-Bestrahlung + Cremebehandlung mit Placebo-Creme

Probe Nr. 3: UVB-Bestrahlung + erfindungsgemäße Cremebehandlung mit Photosome™-Creme

Probe Nr. 4: keine UVB-Bestrahlung, keine Cremebehandlung

Tabelle 2

Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Test-Creme

Bestandteil	Lamellare Creme, O/W-Emulsion [Gew.-%]
Cetiol® OE	7,0
Cetiol® V	7,0
Lanette® 22	7,0
Lanette® E	0,18
Baysilonöl M 350	0,5
Vitamin E-acetat	1,0
Retinylpalmitat	1,0
D-Panthenol	1,0
Photosome™	0,1
Glycerol	5,0
Formalin-Lösung (37 %ig)	0,08
Wasser	ad 100

Tabelle 3

Menge an UVB-induzierter MMP-1 in Abhängigkeit von der Creme-Behandlung

	<b>Northern Blot-Signale für MMP-1, bezogen auf das Signal für Probe 1 [%]</b>
1	100
2	41
3	22
4	5

[0089] Die Behandlung der Hautmodelle mit einer Cremeformulierung, die Photolyase enthielt (Probe Nr. 3), reduzierte die MMP-1-Expression um nahezu 80%.

[0090] Die Bestrahlung der humanen Hautäquivalente mit UVA-Licht entsprechend einer Dosis von 9 J/cm<sup>2</sup> führte zu keiner signifikanten Induktion von MMP-1, sodass die gemessenen Effekte ausschließlich auf die UVB-induzierte Synthese von MMP-1 zurückzuführen waren.

[0091] Die Ergebnisse dieser Analysen belegen, dass liposomenverkapselfte Photolyase in der Lage ist, die UVB-Strahlung induzierte Expression von MMP-1 effektiv zu verringern.

## 3. Weitere Rezepturbeispiele

<b>Bestandteil</b>	<b>Beispiel 3.1 O/W-PIT- Emulsion [Gew.-%]</b>	<b>Beispiel 3.2 W/O-Emulsion [Gew.-%]</b>
Cetiol® OE	7,5	7,0
Cetiol® V	7,5	7,0
Lanette® O	4,0	-
Glycerylpalmitat	2,2	-
Eumulgin® B 2	2,1	-
Baysilonöl M 350	0,5	-
Vitamin E-acetat	1,0	-
Retinylpalmitat	1,0	1,0

Biotin	0,005	-
Dihydro-3-hydroxy-4,4-dimethyl-2(3H)-furanon (Pantolacton)	1,0	1,0
Algenextrakt SPHM 3002	-	1,0
Photosome™	0,1	0,1
Glycerol	5,0	5,0
MgSO <sub>4</sub> · H <sub>2</sub> O	-	0,7
Formalin-Lösung (37 %ig)	0,08	0,08
Wasser	ad 100	ad 100

Bestandteil	Beispiel 3.3 Lipoprotein- Creme	Beispiel 3.4 Glycolipid-Creme	Beispiel 3.5
Montanov <sup>®</sup> 202	-	-	4,0
Distelöl	3,0	-	-
Nachtkerzenöl	-	3,0	-
Myritol <sup>®</sup> PC	3,5	3,5	-
Myritol <sup>®</sup> 331	-	-	3,0
Myritol <sup>®</sup> 318	-	-	2,0
Cetiol <sup>®</sup> MM	-	2,5	-
Cetiol <sup>®</sup> B	-	-	7,0
Cetiol <sup>®</sup> SB 45	-	-	0,5
Lanette <sup>®</sup> 22	3,0	-	-
Cutina <sup>®</sup> GMS-V	3,0	4,0	2,0
Lanette <sup>®</sup> O	3,0	2,0	1,0
Edenor <sup>®</sup> IPS	6,0	6,0	-
Cosmacol <sup>®</sup> PLG	-	3,0	-
Baysilonöl M350	1,0	1,0	0,5
Eusolex <sup>®</sup> 6300	0,6	0,6	3,0
Parsol <sup>®</sup> 1789	0,1	0,1	2,0
Controx <sup>®</sup> KS	0,05	0,05	0,05
pHB-Propylester	0,2	-	0,2
Photosome <sup>™</sup>	0,1	0,1	0,1
Panthenol	1,0	1,0	1,0



Herbasol® Destillat Malve	-	1,0	-
Herbasol® Extrakt Rosmarin	-	-	1,0
Dry Flo® Plus	-	3,0	-
Hexandiol-1,6	-	6,0	-
Dipropylenglycol	-	5,0	-
Glycerol	5,0	-	-
DSC-H N	-	5,0	-
V- Protein flüssig	9,0	-	-
Tioveil®-AQ-N	2,0	-	-
Citronensäure	0,1	-	-
Sepigel® 305	3,0	0,4	-
Methocel® E 4M	-	-	0,2
Herbasol® Destillat Grüner Tee	-	1,0	-
Wasser	ad 100	ad 100	ad 100

Bestandteil	Beispiel 3.6 Mildes Reinigungsgel
Eumulgin® HRE 40	0,6
Eucarol® AGE-ET	2,0
1,2-Propylenglycol	10,0
Photosome™	0,1
Bisabolol	0,1
D-Panthenol	0,5
pHB- Propylester	0,1
pHB- Methylester	0,2
Carbopol® ETD 2020 (0,5%ig)	50,0
Wasser	ad 100

Bestandteil	Beispiel 3.7 Matrixpflaster	Beispiel 3.8 Matrixpflaster
DURO-TAK®	76	76
Photosome™	0,1	-
Ultrasome™	-	0,1

	Panthenol	2	-
5	Dihydro-3-hydroxy-4,4-dimethyl-2(3H)-furanon (Pantolacton)	-	2
	Herbasol® Destillat Eibisch	1	-
	Herbasol® Destillat Grüner Tee	-	1
10	Aloe Vera Gel	1	1
	Tioveil®-AQ-N	2	-
15	Eusolex® OCR	1	-
	Propylenglycolmonooleat	5	5
	Controx® KS	0,05	0,05
20	Wasser	ad 100	ad 100

	Bestandteile des Wirkstoffreservoirs	Beispiel 3.9 Gel- Reservoirpflaster	Beispiel 3.10 Gel- Reservoirpflaster
25	Photosome™	0,1	-
	Ultrasome™	-	0,1
30	Panthenol	1,0	-
	Pantolacton		1,0
35	Bisabolol	1,0	1,0
	Herbasol® Destillat Eibisch	-	1,0
	Ethanol	40	40
40	Mowiol® 18-88	8,0	8,0
	Luviskol® K 80	5,0	5,0
45	Controx® KS	0,05	0,05
	Brij®-35	2,0	2,0
	Cremophor® CO-40	0,5	0,5
50	Glycerol	5,0	5,0
	Wasser	ad 100	ad 100

55

60

65

Name	INCI	
Algenextrakt SPM 3002	Aqua, Algae (Linne)	5
Aloe Vera Gel (Provital SA): 0,85 - 1,55 Gew.-% Aktivsubstanz in Propylenglykol / Wasser	Aloe Barbadensis (Linne)	10
Baysilonöl M 350	Polydimethylsiloxan/Dimethicone	
Brij®-35	Laureth-23	
Carbopol® ETD 2020 (0,5%ig)	Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer	15
Eumulgin® B 2	Ceteareth-20	
Cetiol® B	Dibutyl Adipate	20
Cetiol® MM	Myristyl Myristate	
Cetiol® SB 45	Butyrospermum Parkii (Linne)	25
Controx® KS:	Tocopherol, Hydrogenated Palm Glycerides Citrate	
Cosmacol® PLG	Tri-C12-13 Alkyl Citrate	30
Cremophor® CO-40	PEG-40 Hydrogenated Castor Oil	
Cutina® GMS (C16-18-Fettsäure-mono-di- glycerid	Glyceryl Stearate	
Cetiol® V	Decyl Oleate	35
Cetiol® OE	Dicaprylylether	
Dry Flo® Plus	Aluminium Starch Octenylsuccinate	40
DSC-H N (ex Exsymol)	Dimethylsilanol Hyaluronate	
DURO-TAK® (National Starch and Chemical): ca. 50 % Acrylat-Copolymer in Benzin/Ethylacetat/Methanol/Ethanol	Polyacrylate Copolymer	45
Eucarol® AGE-ET UP (30% Aktivsubstanz in Wasser)	Sodium Cocopolyglucose Tartrate	
Eumulgin® HRE 40	PEG-40 Hydrogenated Castor Oil	50
Eusolex® 6300	4-Methylbenzylidene Camphor	
Eusolex® OCR:	Octocrylene	
Herbasol® Destillat Eibisch (Cosmetochem)	Water, Alcohol denat., Althea officinalis	55
Herbasol® Destillat Grüner Tee	Water, Camellia sinensis extract	
Herbasol® Destillat Malve (Cosmetochem)	Aqua, SD Alcohol 39-C, Malva Sylvestris (Linne)	60

	Herbasol® Extrakt Rosmarin	Water, Propylene Glycol, Rosmarinus officinalis
5	Edenor® IPS	Isopropyl Stearate
	Lanette® E	Sodium Cetearyl Sulfate
	Lanette® O	Cetearyl Alcohol
10	Lanette® 22	Behenyl Alcohol
	Lifidrem® PPST-GHK-4 (Coletica): Erbsenprotein-Extrakt/C <sub>16-18</sub> -Fettsäure-Kondensat	Pea Extract (Pisum Sativum (Linne)), Sodium Stearate, Sodium Chloride
15	Methocel® E 4M	Hydroxypropyl Methylcellulose
	Montanov® 202	Arachidyl Alcohol, Behenyl Alcohol, Arachidyl Glucoside
20	Myritol® 318	Caprylic/Capric Triglyceride
	Myritol® 331	Cocoglycerides
	Myritol® PC	Propylene Glycol Dicaprylate/Dicaprate
25	Nachtkerzenöl	Evening Primrose Oil Oenothera Biennis (Linne)
	Parsol® 1789	Butyl Methoxydibenzoylmethane
30	pHB-Propylester	Propylparaben
	Photosome™	Plankton Extract and Lecithin
35	Mowiol® 18-88	Polyvinylalkohol, teilverseift
	Luviskol® K 80	Polyvinylpyrrolidon
	Sepigel® 305	Polyacrylamide, C13-14 Isoparaffin, Laureth-7
40	Tioveil®-AQ-N (Uniqema): Titandioxid-Dispersion	CI 77891 (Titanium Dioxide), Alumina, Silica, Sodium Polyacrylate
	Ultrasome™	Micrococcus lysate
45	V-Protein flüssig COS 152/22 A (Cosmetochem)	Aqua, Propylene Glycol, Hydrolyzed Pea Protein (Pisum Sativum)
	Vitamin E-acetat	Tocopheryl Acetate

50

## Patentansprüche

1. Verwendung von DNA-Reparatur-Enzymen in kosmetischen topischen Hautbehandlungsmitteln zur Inhibierung des lichtinduzierten Collagenabbaus.
2. Verwendung von DNA-Reparatur-Enzymen in kosmetischen topischen Hautbehandlungsmitteln zur Inhibierung der Expression oder der Aktivität der Matrix-Metall-Proteinase MMP-1.
3. Verwendung von DNA-Reparatur-Enzymen zur Herstellung pharmazeutischer topischer Hautbehandlungsmittel zur Inhibierung des lichtinduzierten Collagenabbaus.
4. Verwendung von DNA-Reparatur-Enzymen zur Herstellung pharmazeutischer topischer Hautbehandlungsmittel zur Inhibierung der Expression oder der Aktivität der Matrix-Metall-Proteinase MMP-1.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass als DNA-Reparatur-Enzym Photolyase eingesetzt wird.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass als DNA-Reparatur-Enzym T4 Endonuclease V eingesetzt wird.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass als DNA-Reparatur-Enzym eine Mischung aus Photolyase und T4 Endonuclease V eingesetzt wird.
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Hautbehandlung präventiv er-

55

60

65

folgt.

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das DNA-Reparatur-Enzym oder die DNA-Reparatur-Enzyme in einer Menge von  $1 \cdot 10^{-6}$  bis  $5 \cdot 10^{-2}$  Gew.-%, bezogen auf das gesamte Hautbehandlungsmittel, enthalten sind.

10. Kosmetisches oder pharmazeutisches Hautbehandlungsmittel, enthaltend Photolyase und/oder T4 Endonuclease V, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens eine Substanz, ausgewählt aus den Vitaminen, Provitaminen oder Vitaminvorstufen der Vitamin B-Gruppe oder deren Derivaten sowie den Derivaten von 2-Furanon enthält. 5

11. Kosmetisches oder pharmazeutisches Hautbehandlungsmittel, enthaltend Photolyase und/oder T4 Endonuclease V, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens einen Pflanzenextrakt enthält.

12. Kosmetisches oder pharmazeutisches Hautbehandlungsmittel, enthaltend Photolyase und/oder T4 Endonuclease V, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens eine weitere MMP-1-inhibierende Substanz, ausgewählt aus Propylgallat, Precocenen, 6-Hydroxy-7-methoxy-2,2-dimethyl-1(2H)-benzopyran, 3,4-Dihydro-6-hydroxy-7-methoxy-2,2-dimethyl-1(2H)-benzopyran und deren Gemischen, enthält. 10

13. Mittel gemäß einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens einen Ester von Retinol (Vitamin A<sub>1</sub>) mit einer C<sub>2-18</sub>-Carbonsäure enthält. 15

14. Mittel gemäß einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens eine ionische oberflächenaktive Substanz enthält.

15. Mittel gemäß einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens eine nichtionische oberflächenaktive Substanz mit einem HLB-Wert von 8 und darunter enthält.

16. Mittel gemäß einem der Ansprüche 10 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens einen organischen oder mineralischen oder modifizierten mineralischen Lichtschutzfilter enthält. 20

17. Mittel gemäß einem der Ansprüche 10 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens ein Proteinhydrolysat und/oder dessen Derivat enthält.

18. Mittel gemäß einem der Ansprüche 10 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens ein Mono-, Oligo- oder Polysaccharid und/oder deren Derivate enthält. 25

19. Mittel gemäß einem der Ansprüche 10 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens ein filmbildendes und/oder emulsionsstabilisierendes und/oder verdickendes und/oder adhäsives Polymer enthält.

20. Verwendung eines Mittels gemäß einem der Ansprüche 10 bis 19 als topisches Hautbehandlungsmittel oder Anti-age-Mittel zur Verminderung des Elastizitätsverlustes und der Faltenbildung der alternden Haut. 30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -